

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/14338 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/74,
239/42, 233/88, 235/30, C07C 257/14, 279/08, C07D
213/30, A61K 31/44, 31/505, A61P 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07591

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. August 2000 (04.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 39 981.6 24. August 1999 (24.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter-
strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONCZYK, Alfred
[DE/DE]; Scheppallee 57, D-64295 Darmstadt (DE).
SCHADT, Oliver [DE/DE]; Eschenstrasse 22, D-63517
Rodenbach (DE). GOODMAN, Simon [GB/DE];
Friedrich-Ebert-Strasse 102a, D-64347 Griesheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/14338 A1

(54) Title: NOVEL INTEGRIN $\alpha_v\beta_3$ INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE INHIBITOREN DES INTEGRINS $\alpha_v\beta_3$

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of formula (I) which are biologically active when present as ligands of the integrin $\alpha_v\beta_3$: X-Y-Z-R¹-CH₂-R²(R⁴)-CH₂-CO-R⁵ wherein the meaning of X, Y, Z, R¹, R², R⁴ and R⁵ is given in Claim 1. The invention also relates to the physiologically acceptable salts and solvates of said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt neuartige Verbindungen der Formel (I), welche als Liganden des Integrins $\alpha_v\beta_3$ biologisch wirksam sind: X-Y-Z-R¹-CH₂-R²(R⁴)-CH₂-CO-R⁵ worin X, Y, Z, R¹, R², R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze and Solvate.

Neue Inhibitoren des Integrins $\alpha_v\beta_3$


Die Erfindung betrifft neuartige Verbindungen der Formel I

$$5 \quad \text{X-Y-Z-R}^1\text{-CH}_2\text{-R}^2(\text{R}^4)\text{-CH}_2\text{-CO-R}^5$$

worin

10 X H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, A-C(=NH)-NH-, Het¹- oder
Het¹-NH-,

wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

15 Y $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m$  $-(\text{CH}_2)_o-$,

worin eine, zwei, drei oder vier Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können.

20

Z	fehlt, -O-, -NH-, -NA-, -CH(OH)-, -CH(OA)-, -CHA-, -CA ₂ - oder -S-,
---	--

25 R¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br,
A, OA, OCF₃ oder CN substituiertes Phenylen,

$$R^2 \quad N, CH \text{ oder } CA,$$

R^3 H, F, Cl, Br, A, OA oder OCF_3 ,

R⁴ ein- oder mehrfach durch F, Cl, Br, A, Aryl, OA, SA, CO-A, CN, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder NO₂ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Het²,

35 R^5 OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 .

- Het¹ einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch NH₂ substituiert sein kann,
- 5 Het² einen aromatischen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, A, OA, SA, OCF₃, -CO-A, CN, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder NO₂ substituiert sein kann,
- 10 Aryl unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, OH, CO-A, CN, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder NO₂ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
- 15 A Alkyl mit 1-12 C-Atomen,
- n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
- m, o jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
- 20 bedeuten,
- mit der Maßgabe, daß R⁴ ≠ ein einfach durch A oder Aryl substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist,
- 25 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
- Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
- 30 von Arzneimitteln verwendet werden können.
- Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere
- 35 die Wechselwirkungen der α_v -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine

$\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_v\beta_5$. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Rezeptor $\alpha_v\beta_3$.

Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

Die Inhibierung der Vitronectin-Bindung an den Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ wurde für 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure experimentell bewiesen.

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell Biol. 5, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Rezeptor $\alpha_v\beta_3$.

Andere Inhibitoren des Integrins $\alpha_v\beta_3$ sind in der EP 0820988 beschrieben. Vitronectinrezeptor-Antagonisten sind auch beschrieben in der WO 97/24124 und in EP 0820991.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest erbracht werden, der analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) durchgeführt wird.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 96, 1815-1822 (1995) $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-induzierter angiogener Krankheiten.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

10 Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

15 Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

20 Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIb/IIIa-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

25 Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der
30 Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

35 Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die

Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist.

5 Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen. Die Hemmung der Knochenresorption durch die erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit Hilfe eines Osteoclasten-Resorptionstests analog WO 95/32710 erfolgen.

10

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitor.

15 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

20 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, Hypercalcämie, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, 25 diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur 30 Unterstützung der Heilungsprozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie 35 antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das

von P. Valentin-Weigund et al. in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden, reduzierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder

15

b) einen Rest X und/oder R⁵ in einen anderen Rest X und/oder R⁵ umwandelt,

indem man beispielsweise

20

- i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
- ii) einen Ester verseift,
- iii) ein Hydroxyamidin durch Hydrierung in ein Amidin überführt,

25

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30 Die Verbindungen der Formel I können ein chirales Zentrum besitzen und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

35 In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im

Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen stehen für:

5

Ac	Acetyl
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
DMF	Dimethylformamid
EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
Et	Ethyl
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Me	Methyl
Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
HONSu	N-Hydroxysuccinimid
OBu	tert.-Butylester
Oct	Octanoyl
OMe	Methylester
OE	Ethylester
POA	Phenoxyacetyl
TFA	Trifluoressigsäure
Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

25

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

30

A ist Alkyl und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome und steht vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder

35

2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-

Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl, Undecyl oder Dodecyl. A bedeutet auch durch Halogen substituiertes Alkyl, vorzugsweise CF₃.

5 X ist vorzugsweise z.B. Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino, 4,5-Dihydro-imidazol-2-ylamino, 2-Amino-imidazol-5-ylamino, 2-Amino-pyridin-6-ylamino, 2-Amino-imidazol-5-yl oder 2-Amino-pyridin-6-yl.

Y ist vorzugsweise z.B. Ethylen, Propylen oder Butylen.

Z ist vorzugsweise z.B. O.

10 R¹ ist vorzugsweise z.B. 1,4-Phenylen.

R² ist vorzugsweise z.B. CH oder N, ganz besonders bevorzugt CH.

R⁴ ist vorzugsweise z.B. ein- oder mehrfach durch F substituiertes Phenyl.

R⁵ ist vorzugsweise z.B. OH.

15 Het¹ ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, NHA und/oder NH₂ substituiertes 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 3- oder 4-Pyridazinyl,

20 Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl oder 1,8-Naphthyridin-7-yl.

25 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het¹ kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 4,5-Dihydro-imidazol-2-yl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 35 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridin-7-yl.

Hydrierte oder teilhydrierte Het¹-Reste können zusätzlich durch =NH oder Carbonylsauerstoff substituiert sein.

5 Het² ist vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach durch F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃ substituiertes 2,3-, 2,4- 2,5- oder 3,4-Thienyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Pyrrolyl, 2,4-, 2,5- oder 4,5-Imidazolyl, 2,3-, 2,4-, 2,6- oder 3,5-Pyridyl, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5- oder 5,6-Pyrimidinyl.

10 n bedeutet vorzugsweise 2,3,4,5 oder 6, ganz besonders bevorzugt bedeutet n 3, 4 oder 5.

m und o bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander, 0, 1 oder 2, ganz besonders bevorzugt bedeuten sie 0.

15 "ein- oder mehrfach" substituiert bedeutet ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert.

Aryl ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituier-
tes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder
p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl,
20 o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-
Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-,
m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-
Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-
Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methyl-
25 aminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitro-
phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl,
o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl,
weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-
, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-
30 Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-
methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-
5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-
Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-
methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-
35 5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-
Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimeth-

oxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-
tert.-Butylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl,
4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-brom-
phenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-
5 methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl.

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl,
Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl,
Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl,
10 CBZ ("Carbobenzoxo"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder
Benzyl.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-
gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten
15 Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
Teilformeln Ia bis Im ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen
und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20 in a) X Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino,
Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino,
Benzimidazol-2-ylamino, 4,5-Dihydro-
imidazol-2-ylamino, 2-Amino-imidazol-5-
25 ylamino, 2-Amino-pyridin-6-ylamino, 2-
Amino-imidazol-5-yl oder 2-Amino-pyridin-6-yl

bedeutet;

30 in b) X Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino,
Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino,
Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro-
imidazol-2-ylamino,
Y $-(CH_2)_n$,
n 2, 3 oder 4
35 bedeuten;

	in	c)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro- imidazol-2-ylamino,
5			Y	-(CH ₂) _n -
			n	2, 3 oder 4
			bedeuten;	
10	in	d)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro- imidazol-2-ylamino,
			Y	-(CH ₂) _n -
			n	2, 3 oder 4,
15			Z	O
			bedeuten;	
20	in	e)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro- imidazol-2-ylamino,
			Y	-(CH ₂) _n -
			n	2, 3 oder 4,
			Z	O,
25			R ²	N oder CH
			bedeuten;	
30	in	f)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro- imidazol-2-ylamino,
			Y	-(CH ₂) _n -
			n	2, 3 oder 4,
			Z	O,
35			R ²	N oder CH,

		R ⁴	ein- oder mehrfach durch F, Cl, Br, OA, OCF ₃ , -CO-A, CN, COOA, CONH ₂ oder NO ₂ substituiertes Phenyl
		bedeuten;	
5	in g)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydroimidazol-2-ylamino,
10		Y	-(CH ₂) _n -
		n	2, 3 oder 4,
		Z	O,
		R ²	N oder CH,
15		R ⁴	ein- oder mehrfach durch F, Cl, Br, OA oder OCF ₃ substituiertes Phenyl,
		R ⁵	OA oder OH
		bedeuten;	
20	in h)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydroimidazol-2-ylamino,
		Y	-(CH ₂) _n -
		n	2, 3 oder 4,
25		Z	O,
		R ²	N oder CH,
		R ⁴	ein- oder mehrfach durch F substituiertes Phenyl,
30		R ⁵	OA oder OH
		bedeuten;	
	in i)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydroimidazol-2-ylamino,
35		Y	-(CH ₂) _n -

5		n	2, 3 oder 4,
		Z	O,
		R ²	N oder CH,
		R ⁴	ein- oder mehrfach durch Hal, A oder Aryl,
			substituiertes Phenyl,
		R ⁵	OA oder OH
		bedeuten	
		mit der Maßgabe, daß R ⁴ ≠ ein einfach durch A oder Aryl	
		substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist;	
10			
	in	k)	X
			Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino,
			Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino,
			Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro-
			imidazol-2-ylamino,
15		Y	-(CH ₂) _n -
		n	2, 3 oder 4,
		Z	O,
		R ²	N oder CH,
		R ⁴	durch Hal und Aryl substituiertes Phenyl,
20		R ⁵	OA oder OH
		bedeuten	
		mit der Maßgabe, daß R ⁴ ≠ ein einfach durch A oder Aryl	
		substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist;	
25	in	l)	X
			Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino,
			Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino,
			Benzimidazol-2-ylamino oder 4,5-Dihydro-
			imidazol-2-ylamino,
30		Y	-(CH ₂) _n -
		n	2, 3 oder 4,
		Z	O,
		R ²	N oder CH,
		R ⁴	durch Hal und Aryl substituiertes Phenyl,
		R ⁵	OA oder OH,
35		Aryl	ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA,
			CF ₃ , CN oder NO ₂ substituiertes Phenyl

bedeuten

mit der Maßgabe, daß $R^4 \neq$ ein einfach durch A oder Aryl substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist;

5	in m)	X	Pyrimidin-2-ylamino, Pyridin-2-ylamino, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-ylamino, Benzimidazol-2-ylamino, 4,5-Dihydroimidazol-2-ylamino, 2-Amino-imidazol-5-ylamino, 2-Amino-pyridin-6-ylamino, 2-Amino-imidazol-5-yl oder 2-Amino-pyridin-6-yl,
10		Y	$-(CH_2)_n-$
		n	2, 3 oder 4;
		Z	O,
15		R^2	N oder CH,
		R^4	ein- oder mehrfach durch Hal, A oder Aryl, substituiertes Phenyl,
		R^5	OA oder OH
			bedeuten
20			mit der Maßgabe, daß $R^4 \neq$ ein einfach durch A oder Aryl substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise
10 solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I
15 entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden
20 sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Um-
25 setzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten
30 Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er um-
schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-
35 cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem

Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Formyl oder Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl, Formyl und Acetyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von sek. Aminen, wie Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf

- 5 einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.
- 10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 15 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; 20 Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- Weiterhin ist es möglich, einen Ester der Formel I zu verseifen.
- 25 Zweckmäßig erfolgt dies durch Solvolyse oder Hydrogenolyse, wie oben angegeben, z.B. mit LiOH in Methanol, NaOH oder KOH in Dioxan-Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 60° C, vorzugsweise zwischen 10 und 40° C.
- 30 Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.
- 35 Ferner ist es möglich, eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, indem die Schutzgruppe, wie oben beschrieben, solvolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird oder daß man eine

durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

5 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ bedeutet, kann man eine entsprechende Aminoverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN) bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel
10 oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($\text{X} = -\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$) kann man an ein Nitril der Formel I ($\text{X} = \text{CN}$) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung
15 erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden
20 Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Weiterhin bevorzugt ist die Freisetzung der Verbindungen der Formel I aus
25 einer oxydierten Vorstufe, indem man z.B. einen Oxy-Heterocyclus mit einem Reduktionsmittel wie z.B. Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel reduziert.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder
30 substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

35

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung
5 kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
10 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,
15 Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen
20 der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die
25 Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder
30 Lysin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise
35 werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem

optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die Erfindung umfaßt nicht nur die genannten Verbindungen sondern auch Mischungen und Zubereitungen, welche neben diesen erfindungsgemäßen Verbindungen auch andere pharmakologische Wirkstoffe oder Adjuvantien enthalten, die die primäre pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen in gewünschter Weise beeinflussen können. Diese können als Therapeutika, Diagnostika oder als Reagenzien Verwendung finden. Sie können an Mensch oder Tier lokal oder systemisch, oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan, transdermal, nasal, buccal, oder iontophoretisch gegeben werden, das schließt Formulierungen in Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen, Liposomen, Salben, Pasten, bioabbaubaren Polymeren oder als Nanopartikel, Tabletten, Kapseln oder Pillen, Granulate oder Puder, als Aerosol zum Inhalieren, als intranasale Tropfen oder Sprays ein. Auch eine Kombination der neuen Produkte mit anderen Techniken, wie Chirurgie, Bestrahlung, Diagnose, Radiotherapie, photodynamischer Therapie und Gentherapie, sowie mit anderen Medikamenten ist möglich. Solche Medikamente können z.B. aus den Gebieten Herzkreislauf, Zentralnervensystem oder der Onkologie stammen. Es können Tumormittel sein, wie Angiogeneseinhibitoren oder Cytostatika, Chemotherapeutika der Gruppen alkylierende Agenzien, Antibiotika,

Antimetaboliten, Biologika und Immunmodulatoren, Hormone und deren Antagonisten, Senfgasderivaten, Alkaloiden und anderen, wobei diese Substanzen niedermolekular und hochmolekular sein können. Es können Lipide, Kohlehydrate oder Proteine sein. Darunter fallen auch Zytokine, Toxine, Fusionsproteine, monoklonale Antikörper und Vaccine.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der oben und unten sowie in den Ansprüchen definierten Formeln einschließlich ihrer physiologisch unbedenklichen Salze als Arzneimittel, Diagnostika oder Reagenzien.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere entsprechende Arzneimittel als Inhibitoren zur Bekämpfung von Erkrankungen, die mittelbar oder unmittelbar auf einer Expression des $\alpha_v\beta_3$ –Integrinrezeptors beruhen, insbesondere also bei pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen, Infektionen sowie zur Beeinflussung von Wundheilungsprozessen.

Gegenstand sind auch entsprechende pharmazeutische Zubereitungen, welche mindestens ein Arzneimittel der Formel I sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung der Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze gemäß der Ansprüche und der Beschreibung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Erkrankungen, die mittelbar oder unmittelbar auf einer Expression des $\alpha_v\beta_3$ –Integrinrezeptors beruhen, insbesondere also bei pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen, Infektionen sowie zur Beeinflussung von Wundheilungsprozessen. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bzw. sie enthaltende pharmazeutische

Zubereitungen können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-
5 Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung
10 dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für
15 die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur
20 Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden,
25 die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche
30 Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Substanzen können in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z.B. beschrieben in der US-A-4 472 305) verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen
35 zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugs-

weise zwischen etwa 0,01 und 20 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

10 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

Die HPLC-Analysen (Retentionszeit R_t) erfolgten in den folgenden Systemen:

15 Säule 3 μ m Silica-Rod mit einem 210-Sekunden Gradienten von 20 bis 100 % Wasser / Acetonitril / 0,01 % Trifluoressigsäure, bei 2,2 ml/min Fluss und Detektion bei 220 nm.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

20

Beispiel 1

Synthese von 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure

25

835 mg Mg werden in 5 ml abs. THF suspendiert. Anschließend wird tropfenweise eine Lösung von 2,0 g 4-Benzyloxybenzylchlorid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird die trübe Lösung noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eine Lösung von 1,73 g 2-Cyan-3-(4-fluorphenyl)-acrylsäureethylester in 10 ml abs. Toluol zugegeben und 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-cyan-3-(4-fluorphenyl)-buttersäureethylester ("AA").

35

8,27 g "AA" werden in einer Mischung aus 80 ml Essigsäure und 80 ml konz. HCl suspendiert und anschließend 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-buttersäure ("AB").

5

Eine Lösung 1,0 g "AB" in 10 ml abs. Methanol wird mit 0,4 ml Thionylchlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-buttersäuremethylester ("AC").

10

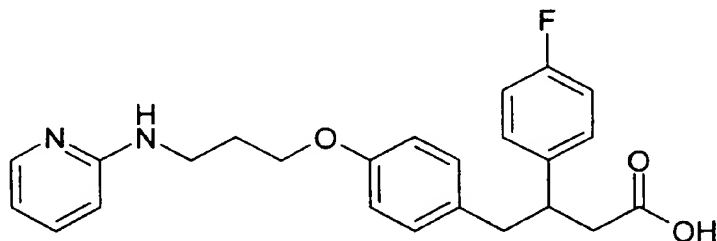
Zu einer Suspension von 0,4 g "AC", 0,5 g 3-(1-Oxy-pyridin-2-ylamino)propan-1-ol und 1,23 g polymergebundenem Triphenylphosphin (Beladung ca. 3 mmol/g) in 17 ml abs. THF tropft man 0,62 ml Diethylazadicarboxylat und rührt 16 Stunden nach. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird über HPLC gereinigt. Man erhält 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(1-oxypyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäuremethylester ("AD").

15

Eine Lösung von 0,45 g "AD" in 30 ml Chloroform wird mit 0,59 g Phosphortrichlorid versetzt, 2 Stunden bei Raumtemperatur und weitere 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in 15 ml Methanol mit 0,2 g Lithiumhydroxid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird mit 0,66 ml Trifluoressigsäure versetzt und über HPLC gereinigt. Man erhält 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure, Trifluoracetat

25

30



35

Testergebnis der $\alpha_v\beta_3$ -Inhibierung durch 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure

5 Für den Vitronectin-Bindungstest ist der IC_{50} -Wert angegeben, d.h. die Konzentration in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-Bindung an den entsprechenden isolierten Rezeptor inhibiert (Methode von Smith et al., J. Biol. Chem. 265, 12267-71, 1990).

$IC_{50} \alpha_v\beta_3$: 10.

10 Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung für den Rezeptor $\alpha_v\beta_3$.

Analog dem oben beschriebenen Syntheschema werden nachstehende Verbindungen erhalten

15 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[2-(pyrimidin-2-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-buttersäure, Trifluoracetat;

20 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure, Trifluoracetat;

3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[4-(pyrimidin-2-ylamino)-butoxy]-phenyl}-buttersäure, Trifluoracetat;

25 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-buttersäure, Trifluoracetat;

3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-phenyl}-buttersäure, Trifluoracetat;

30 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(imidazol-1-yl)-propoxy]-phenyl}-buttersäure;

3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure;

35

3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure;

5 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(benzimidazol-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure;

3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(2-amino-pyridin-6-yl-amino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure,

10 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(2-amino-imidazol-5-yl-amino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure.

Beispiel 2

15 Synthese von (4-Fluorphenyl)-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-benzyl}-
amino)-essigsäure

40,0 g 4-Hydroxybenzaldehyd werden unter Schutzgasatmosphäre in 400
ml abs. THF gelöst, mit 55,1 g Dihydropyran und 13,7 g Pyridinium-p-
toluolsulfonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das
20 Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wie
üblich aufgearbeitet und man erhält 4-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-
benzaldehyd ("BA") als farbloses Öl.

25 Eine Lösung von 2,0 g "BA" in 20 ml abs. Methanol wird mit 1,17 g 4-
Fluoranilin versetzt und 3 Stunden bei 60° gerührt. Bei Raumtemperatur
werden 0,79 g Natriumcyanoborhydrid zugegeben und die Reaktions-
lösung 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des
Lösungsmittels, üblicher Aufarbeitung und Reinigung durch Chromato-
graphie erhält man 4-Fluorphenyl-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-benzyl]-
30 amin ("BB") als farblose Flüssigkeit.

8,0 g "BB" und 10,36 g Bromessigsäuremethylester werden unter N₂-
Atmosphäre in 100 ml abs. THF gelöst, mit 12,0 g Kaliumcarbonat versetzt
und 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Lösungs-
35 mittels, üblicher Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie erhält

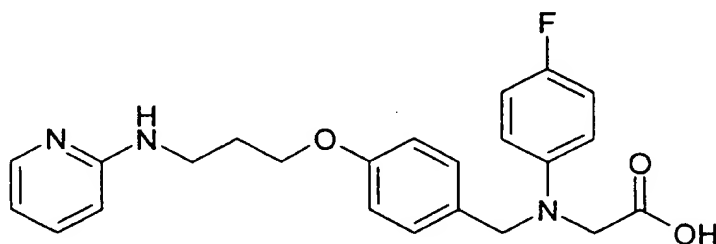
man {[4-Fluorphenyl]-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-benzyl]-amino}-essigsäuremethylester ("BC") als farblosen Feststoff.

5 Eine Lösung von 0,5 g "BC" in 25 ml Methanol und 5 ml Dichlormethan wird mit 2,76 ml konz. HCl versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel und üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand zusammen mit 0,47 g 3-(1-Oxypyridin-2-ylamino)-propan-1-ol in 16 ml abs. THF gelöst und anschließend mit 1,17 g polymerem Triphenylphosphin (Beladung ca. 3 mmol/g) versetzt. Anschließend
10 werden 0,62 ml Diethylazadicarboxylat zugetropft. Die Suspension wird dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird über HPLC gereinigt. Man erhält ((4-[3-(1-Oxy-pyridin-2-ylamino)-propoxy]-benzyl)-(4-fluorphenyl)-amino)-essigsäuremethylester ("BD").

15 Eine Lösung von 0,44 g "BD" in 30 ml Chloroform wird mit 0,57 g Phosphorthrichlorid versetzt, 2 Stunden bei Raumtemperatur und weitere 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in 15 ml Methanol mit 0,27 g Lithiumhydroxid versetzt und 16
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird mit 0,66 ml Trifluoressigsäure versetzt und über HPLC gereinigt. Man erhält ((4-Fluorphenyl)-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure, Bistrifluoracetat

25

30



Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

35 ((4-Fluorphenyl)-{4-[2-(pyrimidin-2-ylamino)-ethoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

((4-Fluorphenyl)-{4-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-propoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

((4-Fluorphenyl)-{4-[4-(pyrimidin-2-ylamino)-butoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

5 ((4-Fluorphenyl)-{4-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

((4-Fluorphenyl)-{4-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

10 ((4-Fluorphenyl)-{4-[3-(imidazol-1-yl)-propoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

((4-Fluorphenyl)-{4-[3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)-propoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

((4-Fluorphenyl)-{4-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure,

15 ((4-Fluorphenyl)-{4-[3-(benzimidazol-2-ylamino)-propoxy]-benzyl}-amino)-essigsäure.

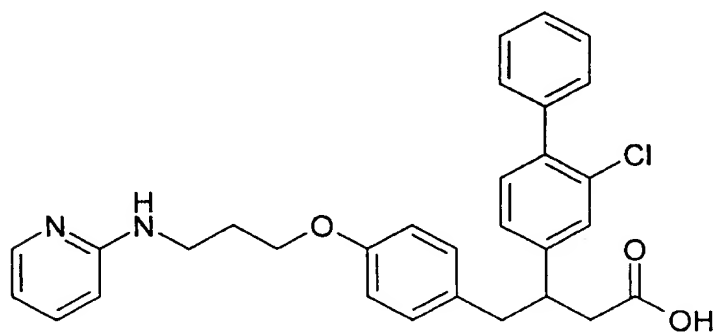
Beispiel 3

20 Analog Beispiel 1 erhält man nachstehende Verbindungen

3-(3-Chlor-4-phenyl)-phenyl-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure,

25

30



3-(2-Brom-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure,

35 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure,

3-(4-Brom-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure,

3-(2,3-Dichlor-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure,

5 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure,

3-(3-Brom-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure,

10 3-(2,6-Difluor-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure,

3-(3,5-Dichlor-phenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-
buttersäure.

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg
- 10 Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

- 15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und
- 25 sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

- 30 Man mischt 500 mg 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

- 35 Ein Gemisch von 1 kg 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg

Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

Beispiel G: Kapseln

2 kg 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

Beispiel H: Ampullen

20

Eine Lösung von 1 kg 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

25

Man löst 14 g 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

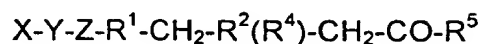
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

I



I

worin

10

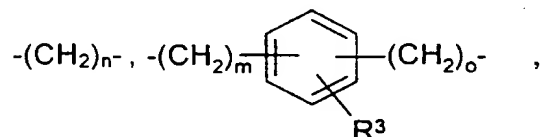
X

$H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$, $A-C(=NH)-NH-$, Het^1- oder Het^1-NH- ,

wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

15

Y



worin eine, zwei, drei oder vier Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können,

20

Z

fehlt, $-O-$, $-NH-$, $-NA-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OA)-$, $-CHA-$, $-CA_2-$ oder $-S-$,

25

 R^1

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, A, OA, OCF_3 oder CN substituiertes Phenyl,

 R^2

N, CH oder CA,

30

 R^3

H, F, Cl, Br, A, OA oder OCF_3 ,

 R^4

ein- oder mehrfach durch F, Cl, Br, A, Aryl, OA, SA, CO-A, CN, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$ oder NO_2 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Het^2 ,

35

 R^5

OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 ,

- 5 Het¹ einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch NH₂ substituiert sein kann,
- 10 Het² einen aromatischen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, A, OA, SA, OCF₃, -CO-A, CN, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder NO₂ substituiert sein kann,
- 15 Aryl unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, OH, CO-A, CN, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder NO₂ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
- A Alkyl mit 1-12 C-Atomen,
- n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
- 20 m, o jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, bedeuten,
- 25 mit der Maßgabe, daß R⁴ ≠ ein einfach durch A oder Aryl substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist,
- sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
- 30 2. Verbindungen nach Anspruch 1
- a) 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure;
- 35 b) 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(2-amino-pyridin-6-yl-amino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure,

c) 3-(4-Fluorphenyl)-4-{4-[3-(2-amino-imidazol-5-yl-amino)-propoxy]-phenyl}-buttersäure

5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden, reduzierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

15 oder

b) einen Rest X und/oder R⁵ in einen anderen Rest X und/oder R⁵ umwandelt,

20 indem man beispielsweise

i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

25 ii) einen Ester verseift,

iii) ein Hydroxyamidin durch Hydrierung in ein Amidin überführt,

30 und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und die Verbindungen gemäß Anspruch 2 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze
35 und Solvate als Arzneimittel.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4 als Inhibitor zur Bekämpfung von Erkrankungen, die auf einer Expression und pathologischen Funktion von $\alpha_v\beta_3$ Integrinrezeptoren beruhen.
- 5 6. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Fibrosen, Entzündungen, Infektionen, Psoriasis sowie zur Beeinflussung von Wundheilungsprozessen.
- 10 7. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 5 bis 6 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
- 15 8. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 2 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Erkrankungen, die auf einer Expression und pathologischen Funktion von $\alpha_v\beta_3$ Integrinrezeptoren beruhen.
- 20 9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung pathologischer Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden.
- 25 10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Fibrosen, Entzündungen, Infektionen, Psoriasis sowie zur Beeinflussung von Wundheilungsprozessen.
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/EP 00/07591	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D213/74	C07D239/42	C07D233/88	C07D235/30	C07C257/14
	C07C279/08	C07D213/30	A61K31/44	A61K31/505	A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 18461 A (MERCK) 7 May 1998 (1998-05-07) claims	1,3-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 9, 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 117964d, page 589; XP002154889 abstract & JP 08 325264 A (SUMITOMO) 10 December 1996 (1996-12-10)	1,3-10
P,X	WO 99 45927 A (SMITHKLINE BEECHAM) 16 September 1999 (1999-09-16) page 93 -page 139; claims; examples 38,39	1,3-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2000

Date of mailing of the international search report

28/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07591

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9818461 A	07-05-1998	AU 717283 B AU 5088498 A EP 0946164 A US 5919792 A	23-03-2000 22-05-1998 06-10-1999 06-07-1999
JP 08325264 A	10-12-1996	NONE	
WO 9945927 A	16-09-1999	AU 2903399 A NO 20004503 A	27-09-1999 10-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/07591

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/74 C07D239/42 C07D233/88 C07D235/30 C07C257/14
C07C279/08 C07D213/30 A61K31/44 A61K31/505 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 18461 A (MERCK) 7. Mai 1998 (1998-05-07) Ansprüche	1,3-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 9, 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 117964d, Seite 589; XP002154889 Zusammenfassung & JP 08 325264 A (SUMITOMO) 10. Dezember 1996 (1996-12-10)	1,3-10
P,X	WO 99 45927 A (SMITHKLINE BEECHAM) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 93 -Seite 139; Ansprüche; Beispiele 38,39	1,3-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/12/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

François, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. ¹ s. Anzeichen

PCT/EP 00/07591

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9818461 A	07-05-1998	AU 717283 B AU 5088498 A EP 0946164 A US 5919792 A	23-03-2000 22-05-1998 06-10-1999 06-07-1999
JP 08325264 A	10-12-1996	KEINE	
WO 9945927 A	16-09-1999	AU 2903399 A NO 20004503 A	27-09-1999 10-10-2000